

# Patologia molecular

O. Díez Gibert  
Servei de Genètica  
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau  
Barcelona

## *Tipus de malalties genètiques*

Existeixen tres grans categories de malalties genètiques: cromosòmiques, monogèniques i poligèniques. Les malalties cromosòmiques es deuen a una quantitat anormal de material cromosòmic, degut a pèrdues o guanys totals o parcials de cromosomes o a reordenaments cromosòmics, com ara una translocació. Aquest desequilibri de material genètic afecta nombrosos gens i origina anomalies estructurals i del desenvolupament (exemple: síndrome de Down). Les malalties monogèniques són les originades per anomalies d'un sol gen. El patró d'herència amb el que es transmeten és mendelià. Les malalties poligèniques, no mendelianes, degudes en la seva majoria a múltiples factors genètics i interacció amb factors ambientals. Són les malalties genètiques més comunes i menys conegudes (exemples: malformacions congènites, diabetis mellitus, càncer, malalties coronàries, alguns tipus d'hipertensió).

Les malalties genètiques mendelianes poden ser de tres tipus segons el tipus d'herència:

a) Malalties d'herència autosòmica dominant: es deuen a la mutació d'un gen localitzat en un dels autosomes (cromosomes 1 a 22). Cada individu té dues còpies (al·lels) d'un gen autosòmic. Una malaltia és dominant si l'alteració en un dels dos al·lels d'un determinat gen és suficient per a desencadenar la malaltia. Les malalties així transmeses afecten tant a homes com a dones i els fills d'un individu afectat tenen una probabilitat del 50% d'heretar del seu progenitor el gen mutat (exemples: distròfia miotònica, malaltia de Huntington).

b) Malalties d'herència autosòmica recessiva: l'alteració s'hereta mitjançant aquest patró quan són necessàries dues còpies d'un gen mutat per a que apareixi la malaltia. Els individus afectats es denominen homozigots per al gen mutat. Els individus amb un gen normal i un altre anormal són portadors o heterozigots i clínicament sans. Ambdós sexes estan afectats amb la mateixa freqüència i generalment en la primera infància (exemples: fibrosi quística, talassèmies);

c) Malalties d'herència lligada al cromosoma X: les dones portadores heterozigotes, generalment asimptomàtiques, transmeten la malaltia a la meitat dels seus fills barons i l'estat de portador a la meitat de les seves filles. El baró afectat transmet només l'estat heterozigot; tots els seus fills barons seran sans i totes les seves filles seran portadores (exemples: distròfia muscular de Duchenne, hemofília).

## *Tipus de mutacions*

Poden classificar-se en: (a) grans anomalies estructurals (delecions, insercions o reordenaments cromosòmics); (b) anomalies subtils (un o pocs nucleòtids), localitzades en regions crítiques d'un gen; i (c) mutacions dinàmiques (expansions del nombre de triplets).

Les grans anomalies estructurals poden detectar-se i interpretar-se amb una certa facilitat. El gen afectat perd la seva funció degut a la seva pèrdua (deleció) total o parcial, la seva localització anòmala en el genoma (reordenament) o per la inserció d'un fragment de DNA aliè en la seva seqüència.

Les mutacions d'un o pocs nucleòtids són les més comunes i tenen conseqüències crucials en la transcripció a RNA i la traducció a proteïna. El procés fisiològic de transcripció de la informació genètica i de la seva traducció a aminoàcids, basat en triplets de nucleòtids (codons), pot veure's alterat per diferents tipus de mutacions. En un primer cas, la deleció o inserció d'un nombre de nucleòtids no múltiple de 3, desplaça la seqüència de lectura, traduint-se de forma anòmala els triplets i causant la lectura d'un codó d'aturada, abans inexistent. La síntesi de la proteïna es veurà interrompuda en aquest punt i el producte del gen serà anormal. Una altra varietat de mutació consisteix en el canvi d'un nucleòtid per un altre, causant com a molt la traducció a un aminoàcid diferent, sense modificar la resta de la proteïna. L'efecte produït pot ser o no patològic, segons es vegi afectada la funció de la proteïna.

A més dels canvis causants de malaltia, existeixen nombroses variants d'una seqüència. Quan apareixen amb una certa freqüència en la població (>1%) es denominen polimorfismes. Solen consistir en canvis neutres (no canvia l'aminoàcid) o substitucions d'un aminoàcid per un altre similar i poden o no acompanyar el fenotip patològic.

En les mutacions dinàmiques el mecanisme patològic consisteix en la variació del nombre de repeticions (inestabilitat) d'un mateix triplet. En la població normal aquestes seqüències presenten variacions (són polimòrfiques), encara que el nombre de repeticions es manté en un interval fisiològic. L'aparició d'inestabilitat de triplets causa les alteracions greument patològiques (exemples: malaltia de Huntington, atàxies, síndrome X fràgil).